

EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN**Publication number:** JP2004002278 (A)**Publication date:** 2004-01-08**Inventor(s):** KATO EIKO; TSUZUKI SATOSHI; TAKADA JIRO; KARUBE YOSHIHARU;
MATSUNAGA KAZUHISA; KOBAYASHI SHIZUKO**Applicant(s):** SHOWA DENKO KK**Classification:****- international:** C07D311/72; A61K8/02; A61K8/06; A61K8/67; A61K31/355; A61P9/00;
A61P17/00; A61P37/04; A61P39/06; C07D311/00; A61K8/02; A61K8/04;
A61K8/30; A61K31/352; A61P9/00; A61P17/00; A61P37/00; A61P39/00; (IPC1-
7); C07D311/72; A61K7/00; A61K31/355; A61P9/00; A61P17/00; A61P37/04;
A61P39/06**- European:****Application number:** JP20020312012 20021028**Priority number(s):** JP20020312012 20021028; JP20010331581 20011029; JP20020110107 20020412**Abstract of JP 2004002278 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an external preparation for the skin in which solubility and emulsifiability of tocopherol in the skin care preparation for the skin are improved and a tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester containing a substituent group on the N-atom and/or its salt is efficiently converted to active type tocopherol in skin tissue and a cosmetic containing the same. ;

SOLUTION: The external preparation for the skin comprises the tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester containing the substituent group on the N-atom and/or its salt which has useful solubility and emulsifiability and is efficiently converted to active type tocopherol in skin tissue. The cosmetic contains the external preparation for the skin. The problem is solved by using the external preparation for the skin and the cosmetic. ; COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2278

(P2004-2278A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 7/00	A 61 K 7/00 H	4 C 0 6 2
A 61 K 31/355	A 61 K 7/00 M	4 C 0 8 3
A 61 P 9/00	A 61 K 7/00 N	4 C 0 8 6
A 61 P 17/00	A 61 K 7/00 R	
A 61 P 37/04	A 61 K 31/355	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-312012 (P2002-312012)	(71) 出願人	000002004 昭和電工株式会社
(22) 出願日	平成14年10月28日 (2002.10.28)		東京都港区芝大門1丁目13番9号
(31) 優先権主張番号	特願2001-331581 (P2001-331581)	(74) 代理人	100118740 弁理士 柳沼 伸司
(32) 優先日	平成13年10月29日 (2001.10.29)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	加藤 詠子 千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号 昭和電工株式会社研究開発センター内
(31) 優先権主張番号	特願2002-110107 (P2002-110107)	(72) 発明者	続木 敏 千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号 昭和電工株式会社研究開発センター内
(32) 優先日	平成14年4月12日 (2002.4.12)	(72) 発明者	高田 二郎 福岡県福岡市西区生松台一丁目19番14号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚外用剤におけるトコフェロールの溶解性、乳化性を改善し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへの変換が効率的に行われる皮膚外用剤及びそれを含有する化粧品を提供すること。

【解決手段】 N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩が有用な溶解性及び乳化能を有し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへ効率的変換されることを見出し、皮膚外用剤及びそれを含有する化粧品として有用であり、これらを用いることにより上記課題を解決した。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】

トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロール誘導体、 β -トコフェロール誘導体、 γ -トコフェロール誘導体及び δ -トコフェロール誘導体から選ばれる1種以上の化合物である請求項1に記載の皮膚外用剤。

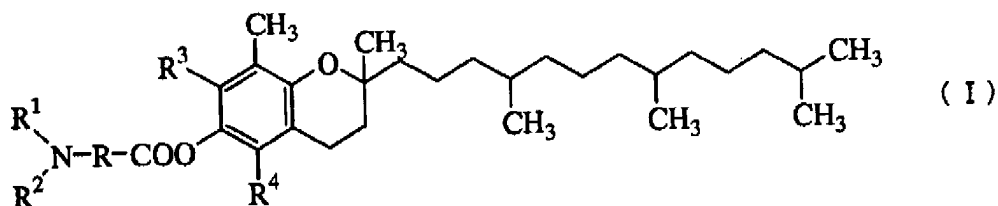
【請求項3】

トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが α -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルまたは γ -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルである請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが一般式(I)

【化1】

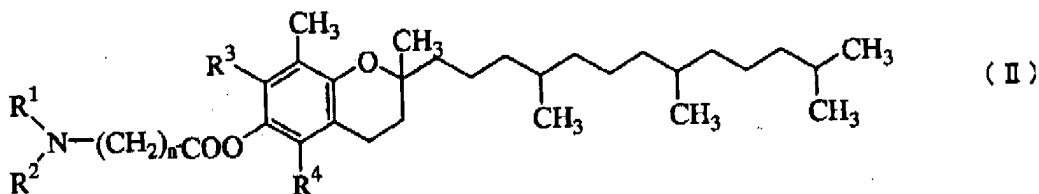


(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表し、Rは置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状のアルキレン基を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。) 示される化合物からなる請求項1ないし3のいずれかが記載の皮膚外用剤。

【請求項5】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが一般式(I)

【化2】



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表し、nは1~7の整数を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。) 示される化合物からなる請求項1ないし3のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項6】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、チロキシン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはその誘導体のN-アルキル誘導体またはN、N-ジアルキル誘導体から選ばれる化合物である請求項1ないし3のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項 7】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アミノ基を一つ有し、かつ、そのアミノ基がジアルキルアミノ基である請求項 1 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 8】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アミノ基を一つ有し、かつ、そのアミノ基がモノアルキルアミノ基である請求項 1 のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項 9】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルがトコフェロールの N, N-ジメチルグリシンエステルであることを特徴とする請求項 7 に記載の皮膚外用剤。 10

【請求項 10】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルがトコフェロールサルコシンエステルであることを特徴とする請求項 8 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 11】

塩がハロゲン化水素酸塩である請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項 12】

ハロゲン化水素酸が塩酸であることを特徴とする請求項 10 に記載の皮膚外用剤。 20

【請求項 13】

N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩の含有量が 0.01～10 質量%である請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項 14】

皮膚外用剤が、ローション、ゲル状外用剤または乳液であることを特徴とする請求項 1 ないし 13 のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項 15】

請求項 1 ないし 14 のいずれかに記載の皮膚外用剤を含むことを特徴とする化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を配合することを特徴とする皮膚外用剤及び化粧品に関する。 30

【0002】

【従来の技術】

ビタミンEとして知られているトコフェロール類(α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール等)及びその誘導体である酢酸トコフェロール及びニコチン酸トコフェロール等は、抗酸化作用、生体膜安定化作用、免疫賦活作用、血行促進作用等の効能効果を呈するとして知られており、古くから医薬品、化粧品、試料等に配合されている。 40

【0003】

しかしこれらは油溶性であり、水溶液やエマルジョンに均一分散することは困難であった。また、医薬品、化粧品において可溶化状態またはエマルジョン状態として調整する場合、一般的に非イオン性界面活性剤を用いれば均一分散することが可能であるが、非イオン性界面活性剤のなかには刺激性の高いものや環境汚染の原因物質となるものあり、安全性の面などからも好ましくないと考えられ、その改良が望まれていた。

【0004】

また、トコフェロール類は単体では酸化されやすく不安定であるため、多くの場合酢酸エステルや、ニコチン酸エステル、コハク酸エステル等の有機酸エステルの誘導体として用いられるが、これらが生体でトコフェロールとしての生理活性を発現するにはエステル結 50

合の部分がエステラーゼ等の酵素により加水分解される必要があるが、その変換速度は必ずしも十分ではなく組織内濃度を高める効果は低かった。

【0005】

トコフェロール類の誘導体としては特許文献1にビタミンE-アミノ酸エステル類が記載されている。しかし、アミノ酸のアミノ基に置換基を有するものの記載はない。

【0006】

【特許文献1】

特願昭58-208982号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、皮膚外用剤におけるトコフェロールの溶解性、乳化性を改善し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへの変換が効率的に行われる組成物を提供することを目的の一つとする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩が有用な溶解性及び乳化能を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

さらに、本発明者らは、N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩が、皮膚組織内で活性型トコフェロールへ効率的変換されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち、本発明は以下の事項に関する。

【1】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【0011】

【2】トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロール誘導体、 β -トコフェロール誘導体、 γ -トコフェロール誘導体及び δ -トコフェロール誘導体から選ばれる1種以上の化合物である上記【1】に記載の皮膚外用剤。

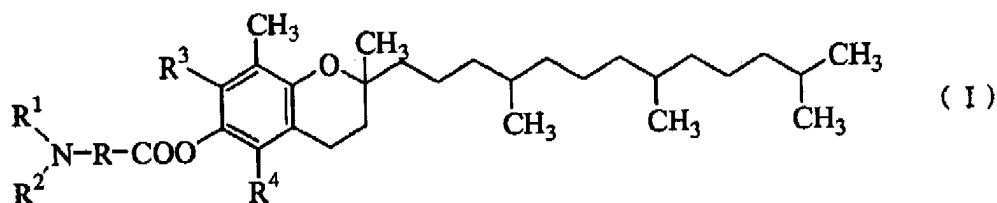
【0012】

【3】トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが α -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルまたは γ -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルである上記【2】に記載の皮膚外用剤。

【0013】

【4】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが一般式(I)

【化8】

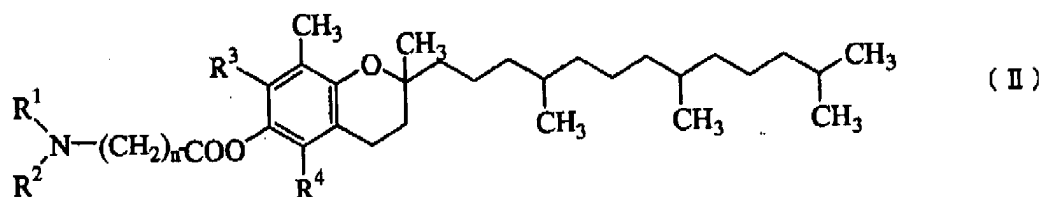


(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表し、 R は置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状のアルキレン基を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。)で示される化合物からなる上記【1】ないし【3】のいずれか記載の皮膚外用剤。

【0014】

【5】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが一般式(11)

【化4】



10

(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表し、 n は1～7の整数を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。)

で示される化合物からなる上記【1】ないし【4】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【0015】

【6】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、チロキシン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはその誘導体のN-アルキル誘導体またはN、N-ジアルキル誘導体から選ばれる化合物である上記【1】ないし【5】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

20

【0016】

【7】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アミノ基を一つ有し、かつ、そのアミノ基がジアルキルアミノ基である【1】に記載の皮膚外用剤。

【0017】

【8】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのアミノアルキルカルボン酸が、アミノ基を一つ有し、かつ、そのアミノ基がモノアルキルアミノ基である【1】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

30

【0018】

【9】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルがトコフェロールのN、N-ジメチルグリシンエステルであることを特徴とする【7】に記載の皮膚外用剤。

【0019】

【10】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルがトコフェロールサルコシンエステルであることを特徴とする【8】に記載の皮膚外用剤。

【0020】

【11】塩がハロゲン化水素酸塩である【1】ないし【10】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

40

【0021】

【12】ハロゲン化水素酸が塩酸であることを特徴とする【10】に記載の皮膚外用剤。

【0022】

【13】N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び/又はその塩の含有量が0.01～10質量%である【1】ないし【12】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【0023】

【14】皮膚外用剤が、ローション、ゲル状外用剤または乳液であることを特徴とする請求項1ないし13のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【0024】

50

【15】【1】ないし【14】のいずれかに記載の皮膚外用剤を含むことを特徴とする化粧料。

【0025】

【発明の実施の形態】

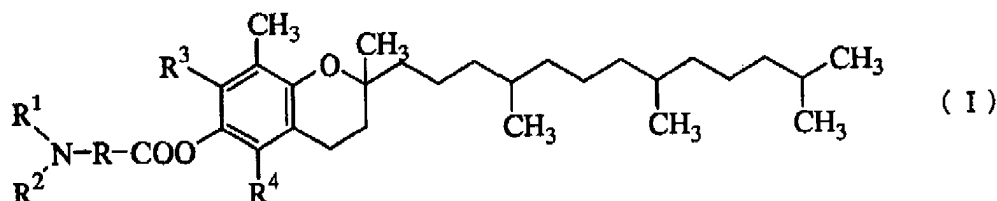
本発明の皮膚外用剤に使用されるN原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩について先ず説明する。尚、本発明でいうN原子に置換基を有するとは、アミノアルキルカルボン酸のアミノ基にアルキルカルボン酸基以外の置換基を有することをいう。

【0026】

本発明において、N原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルは、例えば下記一般式(Ⅰ)

【0027】

【化5】



20

【0028】

(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表し、Rは置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状のアルキレン基を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。)を示すことができる化合物及び／又はその塩である。

【0029】

上記式から明らかなとおり、本発明におけるトコフェロールは、 α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロール誘導体を使用することができる。それらの中でも、 R^3 、 R^4 がメチルの α -トコフェロール、または R^3 がメチルで R^4 が水素原子の γ -トコフェロールが好ましく用いられる。

30

【0030】

これらトコフェロール誘導体は、クロマノール環の2位に不斉炭素を有するので、d体、d_l体などの立体異性体が存在するが、本発明はこれらの異性体の何れをも含むことはない。

【0031】

上記一般式(Ⅰ)における R^1 、 R^2 の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、セクトセブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどをあげることができるが、最も好ましいものは、メチル基、エチル基である。

40

【0032】

本発明で使用するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルを構成するアミノアルキルカルボン酸類としては、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、チロキシン、ヒスチジン、フロリン、4-ヒドロキシフロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはその誘導体のN-アルキル誘導体またはN、N-ジアルキル誘導体があげられる。

【0033】

好ましく用いられるアミノアルキルカルボン酸としては、ジメチルグリシン、サルコシン

50

等があげられる。

これらアミノアルキルカルボン酸は、D体、L体、DL体のいずれでもかまわないが、生物活性等を考慮すると、L体またはDL体が好ましい。

【0034】

本発明においては、塩が好ましく、その塩としてはハロゲン化水素酸塩が好ましく、特に好ましいものをあげれば、HCl塩、HBr塩などをあげることができる。このうちHCl塩としたものは水への溶解性が増し、また性状が粉末となるため取扱いが容易になるという利点を有している。

【0035】

本発明における原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。

【0036】

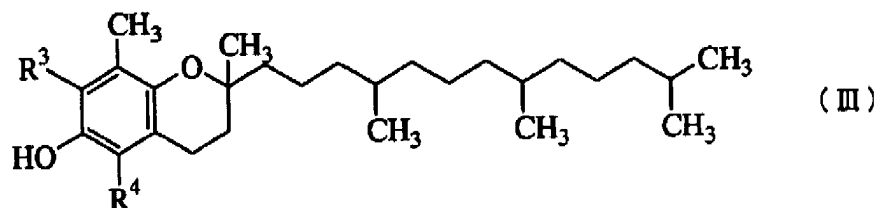
なお、好ましい例として $R = (CH_2)_n$ (n は1~7の整数を表す。)の場合で説明する。

【0037】

下記一般式(III)

【0038】

【化6】



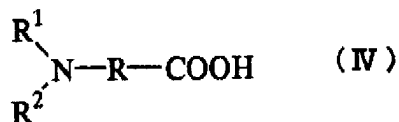
【0039】

(式中、 R^3 、 R^4 は水素原子またはメチル基を表す。)

で表されるトコフェロールと、下記一般式(IV)

【0040】

【化7】



【0041】

(式中、 R^1 、 R^2 は同一または相異なる低級アルキル基または水素原子を表し、 R は置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状のアルキレン基を表す。ただし、 R^1 、 R^2 は同時に水素原子になることはない。)

で表されるアミノアルキルカルボン酸、もしくはその反応性酸誘導体または、これらのハロゲン化水素酸塩のような塩のいずれかと、常法によりエステル化反応を行うことにより、容易に得ることができる。

【0042】

遊離のアミノアルキルカルボン酸を用いて直接、エステル化を行う際は、通常ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジサクシニミドオキサレートなどの活性エステル化試薬(脱水剤)の存在下で反応を行うことが好ましい。この際の溶媒としてはピリジンが最も好ましい。

【0043】

上記N原子に置換基を有するアミノアルキルカルボン酸は、必要により例えばN-セーテートキシカルボニル(BOC)基、ベンジルオキシカルボニル基または2-ニトロベ

20

30

40

50

ンゼンスルホニル基などでアミノ基を保護したアミノアルキルカルボン酸を用い、反応終了後、脱保護基化することが好ましい。

【0044】

また、反応性酸誘導体を用いる方法においては、酸ハライドとりわけ、酸クロライドを用いる方法が好ましい。

【0045】

なお、トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩を製造する場合は、一旦エステル体を製造し、その後、ハロゲン化水素酸（気相または溶液）と反応させるなどの常法によりハロゲン化水素酸塩としてもよいし、あらかじめ、出発物質として上記一般式（IV）で表されるアミノアルキルカルボン酸のハロゲン化水素酸塩を用いてもよい。

10

【0046】

かくして得られるN原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はハロゲン化水素酸塩は、単体のトコフェロールに比べ、溶解性、乳化性に優れる。さらに皮膚外用剤として適用したときには、皮膚組織中のエステラーゼ、カルボキシエステラーゼにより容易に加水分解されて、活性な遊離型のトコフェロールを生成する。

【0047】

従って本発明のN原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はそのハロゲン化水素酸塩は、抗酸化作用、生体膜安定化作用、免疫賦活作用、血行促進作用等の効能効果を期待する皮膚外用剤の有効成分として使用することが可能である。

20

【0048】

本発明はN原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はそのハロゲン化水素酸塩を配合してなる皮膚外用剤に関するものであるが、本発明の皮膚外用剤を化粧品として用いることができる。

【0049】

本発明の化粧品としては、例えばスキンミルク、スキนครリーム、ファンデーションクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、シェービングクリーム、クレンジングフォーム、化粧水、ローション、パック、シャンプー、リンス、育毛剤、養毛剤、染毛剤、整髪料、歯磨き、うがい剤、パーマネントウェーブ剤、軟膏、入浴剤、ボディソープ等が広義には含まれ、使用時に皮膚に接触させるものなり種類を問わない。また使用者の性別、老若を問わない。

30

【0050】

また、本発明の皮膚外用剤及び化粧品には、本発明の効果を損なわない範囲で、一般に皮膚外用剤に用いられる成分を配合することができ、例えば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書協会編、1984（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1998（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1998（薬事日報社）、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、1998（薬事日報社）、及び化粧品原料辞典、平成8年（日光ケミカルズ）等に記載されている薬剤等が使用できる。

40

【0051】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によりなんら限定されるものではない。なお、実施例中の配合量は質量％である。

【0052】

実施例1**ローション1****実施例1**

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	2.00	
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	10
5) 精製水	87.8	

(実施例1の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しながり5)に添加し目的のローションを得る。

【0053】

実施例2**ローション2****実施例2**

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	2.00	20
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
5) 精製水	87.8	

(実施例2の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しながり5)に添加し目的のローションを得る。

【0054】

30

比較例1**ローション3****比較例1**

1) 酢酸トコフェロール	2.00	
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	40
5) 精製水	87.8	

(比較例1の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しながり5)に添加し目的のローションを得る。

【0055】

(結果)

実施例1及び2において得られたローション1は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例1においては均一に溶解または分散することができず、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0056】

50

実施例 3**ローション 4****実施例 3**

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

10

(実施例 3 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから 4) に添加し目的のローションを得る。

【0057】

実施例 4**ローション 5****実施例 4**

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

20

(実施例 4 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから 4) に添加し目的のローションを得る。

【0058】

比較例 2**ローション 6****比較例 2**

1) 酢酸トコフェロール	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

30

(比較例 2 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから 4) に添加し目的のローションを得る。

【0059】

(結果)

実施例 3、4 において得られたローション 4、5 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 2 においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローション 6 を得ることはできなかった。

【0060】

40

実施例 5**ローション 7****実施例 5**

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	0. 1 0	
2) プロピレングリコール	5. 0 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
4) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3. 0 0	10
5) 精製水	9 1. 7	

(実施例 5 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローションを得る。

【0061】

実施例 6**ローション 8****実施例 6**

20

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	0. 1 0	
2) プロピレングリコール	5. 0 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3. 0 0	
5) 精製水	9 1. 7	

(実施例 6 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローションを得る。 30

【0062】

比較例 3**ローション 9****比較例 3**

1) 酢酸トコフェロール	0. 1 0	
2) プロピレングリコール	5. 0 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	40
4) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3. 0 0	
5) 精製水	9 1. 7	

(比較例 3 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローションを得る。

【0063】

(結果)

実施例 5、6 において得られたローション 7、8 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示 50

した。これに対し、比較例 3 においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0064】

実施例 7

ゲル状外用剤 1

実施例 7

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	10.0	10
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(実施例 7 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加し目的のゲル状外用剤 1 を得る。

【0065】

実施例 8

ゲル状外用剤 2

実施例 8

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	10.0	20
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(実施例 8 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加し目的のゲル状外用剤 2 を得る。

【0066】

比較例 4

ゲル状外用剤 3

比較例 4

1) 酢酸トコフェロール	10.0	30
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(比較例 4 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加し目的のゲル状外用剤 3 を得る。

【0067】

(結果)

実施例 7、8 において得られたゲル状外用剤 1、2 は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 4 においてはゲル形成がなされなかった。

【0068】

実施例 9**乳液 1****実施例 9**

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5. 0	
2) プロピレングリコール	10. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20. 0	10
5) 精製水	64. 8	

(実施例 9 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 1 を得る。
【0069】

実施例 10**乳液 2****実施例 10**

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5. 00	20
2) プロピレングリコール	10. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20. 0	
5) 精製水	64. 8	

(実施例 10 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 2 を得る。
【0070】

比較例 5**乳液 3****比較例 5**

1) 酢酸トコフェロール	5. 00	
2) プロピレングリコール	10. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20. 0	40
5) 精製水	64. 8	

(比較例 5 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 3 を得る。
【0071】

(結果)

実施例 9、10 において得られた乳液 1、2 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 5 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0072】

実施例 1 1**乳液 4****実施例 1 1**

1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5. 0 0	
2) プロピレングリコール	1 0. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
4) メチルフェニルポリシロキサン	2 0. 0	10
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3. 0 0	
6) 精製水	6 1. 8	

(実施例 1 1 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 4 を得る。

【0 0 7 8】

実施例 1 2 乳液 5 実施例 1 2 1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5. 0	20
2) プロピレングリコール	1 0. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
4) メチルフェニルポリシロキサン	2 0. 0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3. 0 0	
6) 精製水	6 1. 8	

(実施例 1 2 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 5 を得る。

【0 0 7 4】

実施例 1 3**乳液 6****実施例 13**

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5. 0 0	
2) プロピレングリコール	1 0. 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	40
4) メチルフェニルポリシロキサン	2 0. 0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3. 0 0	
6) 精製水	6 1. 8	

(実施例 1 3 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 6 を得る。

【0 0 7 5】

実施例 14

乳液 7

実施例 14

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00
2) プロピレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3.00
6) 精製水	61.8

10

(実施例 14 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 7 を得る。

【0076】

比較例 6

乳液 8

20

比較例 6

1) 酢酸トコフェロール	5.00
2) プロピレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3.00
6) 精製水	61.8

30

(比較例 6 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 8 を得る。

【0077】

(結果)

実施例 11 ~ 14 において得られた乳液 4 ~ 7 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 6 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

40

【0078】

実施例 15**乳液 9**

	実施例 15	
1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	10
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 15 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 9 を得る。

【0079】

実施例 16**乳液 10**

	実施例 16	
1) α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	2.00	30
6) 精製水	61.8	

(実施例 16 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 10 を得る。

【0080】

実施例 17**乳液 11**

	実施例 17	
1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00	40
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 17 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 11 を得る。

【0081】

実施例 18

乳液 12

実施例 18

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00	10
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 17 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 12 を得る。 20

【0082】

比較例 7

乳液 13

比較例 7

1) 酢酸トコフェロール	5.00	30
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

(比較例 7 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 13 を得る。

【0083】

(結果)

実施例 15 ~ 18 において得られた乳液 9 ~ 12 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 7 において得られた乳液 13 は、数日後に相分離が観察され、良好な経時安定性を得ることはできなかった。

【0084】

実施例 19 及び比較例 8

皮膚浸透性評価

(方法) ϕ 35 mm のプラスチックシャーレ内に、各々 1) ~ 4) を含有するダルベッコ MEM 培地を 1 ml ずつ入れ、ナイロンメッシュ、レンズペーパーを順に敷く。その上に、ヘアレスマウス背部より摘出した皮膚を、表皮がレンズペーパーに接触するようにして

置く。このとき真皮側は乾燥を防ぐためパラフィルムで覆う。

【0085】

1) 未添加

2) α -ートコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩 0.50

3) α -ートコフェロールサルコシンエステル塩酸塩 0.50

4) 酢酸 α -ートコフェロール 0.50

37℃、4時間経過後に、皮膚をリン酸緩衝水溶液で洗浄しホモジナイズして皮膚内の α -ートコフェロール量を測定した。 α -ートコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0086】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: S h o d e x O D S P a k F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル=7/3 (0.02M 酢酸、0.02M酢酸ナトリウムを含有)

流速: 0.7ml

検出: 蛍光 E×298nm E m 325nm

【0087】

(結果)

1) 10nmol/9皮膚

2) 17nmol/9皮膚

3) 20nmol/9皮膚

4) 11nmol/9皮膚

α -ートコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、 α -ートコフェロールサルコシンエステル塩酸塩で処理を行ったものは、皮膚内の α -ートコフェロール量が有意に増加していた。

【0088】

実施例20及び比較例9

ヒト表皮角化細胞による α -ートコフェロールへの変換

(方法) 市販の正常ヒト表皮角化細胞を添付の培地で培養し、集細胞して凍結融解法により破碎する。この細胞破碎液に、終濃度が1mMとなるように1~4を添加し37℃で2時間保持し、反応液中に遊離する α -ートコフェロール量を測定した。 α -ートコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0089】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: S h o d e x O D S P a k F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル=7/3 (0.02M 酢酸、0.02M酢酸ナトリウムを含有)

流速: 0.7ml

検出: 蛍光 E×298nm E m 325nm

【0090】

1) 未添加

2) α -ートコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩

3) α -ートコフェロールサルコシンエステル塩酸塩

4) 酢酸 α -ートコフェロール

【0091】

(結果)

1) 検出限界以下

2) 6.9nmol/ml細胞懸濁液

3) 26.9 nmol/ml 細胞懸濁液

4) 0.5 nmol/ml 細胞懸濁液

α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、 α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩を添加した細胞破砕液中では α -トコフェロール量が有意に増加していた。

【0092】

実施例 21

ローション 10

実施例 21

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	2.00	10
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
5) 精製水	87.8	

(実施例 21 の製造方法)

1) ~ 4) を均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的のローション 10 を得る。

【0093】

実施例 22

ローション 11

実施例 22

1) α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	2.00	
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	30
5) 精製水	87.8	

(実施例 22 の製造方法)

1) ~ 4) を均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的のローション 11 を得る。

【0094】

比較例 10

ローション 12

比較例 10

1) γ -トコフェロール	2.00	40
2) エタノール	5.00	
3) プロピレングリコール	5.00	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
5) 精製水	87.8	

(比較例 10 の製造方法)

1) ~ 4) を均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的のローション 1 2 を得る。

【0095】

(結果)

実施例 2 1、2 2 において得られたローション 1 0、1 1 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 1 0 においては均一に溶解または分散することができず、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0096】

実施例 2 3

ローション 1 3

10

実施例 2 3

1) γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

(実施例 2 3 の製造方法)

20

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら 4) に添加し目的のローション 1 3 を得る。

【0097】

実施例 2 4

ローション 1 4

実施例 2 4

1) γ-トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

30

(実施例 2 3 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら 4) に添加し目的のローション 1 4 を得る。

【0098】

比較例 1 1

ローション 1 5

40

比較例 1 1

1) γ-トコフェロール	0. 1 0
2) プロピレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) 精製水	9 4. 7

(比較例 1 1 の製造方法)

50

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら 4) に添加しローション 15 を得る。

【0099】

(結果)

実施例 23、24 において得られたローション 13、14 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 11 においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0100】

実施例 25

ローション 16

実施例 25

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	0.10
2) プロピレングリコール	5.00
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3.00
5) 精製水	91.7

(実施例 25 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 16 を得る。

【0101】

実施例 26

ローション 17

実施例 26

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	0.10
2) プロピレングリコール	5.00
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3.00
5) 精製水	91.7

(実施例 26 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 17 を得る。

【0102】

10

20

30

実施例 27**ローション 18**

- 1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩
- 2) プロピレングリコール
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム
- 5) 精製水

実施例 27

0. 10
5. 00
0. 20
3. 00
91. 7

10

(実施例 27 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しながり予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 18 を得る。

【0103】

実施例 28**ローション 19**

- 1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩
- 2) プロピレングリコール
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム
- 5) 精製水

実施例 28

0. 10
5. 00
0. 20
3. 00
91. 7

20

(実施例 28 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しながり予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 19 を得る。

【0104】

比較例 12**ローション 20**

- 1) γ -トコフェロール
- 2) プロピレングリコール
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム
- 5) 精製水

比較例 12

0. 10
5. 00
0. 20
3. 00
91. 7

40

(比較例 12 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しながり予め 4) を溶解した 5) に添加しローション 20 を得る。

【0105】

(結果)

実施例 25 ~ 28 において得られたローション 16 ~ 19 は均一に溶解し、良好な経時安

50

定性を示した。これに対し、比較例 1 2 においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0106】

実施例 29

ゲル状外用剤 4

実施例 29

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	10.0	10
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(実施例 28 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加し目的のゲル状外用剤 4 を得る。

【0107】

実施例 30

ゲル状外用剤 5

実施例 30

1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	10.0	20
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(実施例 30 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加し目的のゲル状外用剤 5 を得る。

【0108】

比較例 13

ゲル状外用剤 6

比較例 13

1) γ -トコフェロール	10.0	30
2) グリセリン	20.0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	70.0	

(比較例 13 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなから 3) に添加しゲル状外用剤を得る。

【0109】

(結果)

40

実施例 29、30 において得られたゲル状外用剤 4、5 は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 13 においてはゲル形成がなされなかった。

【0110】

実施例 3 1**乳液 1 4****実施例 3 1**

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) プロピレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	10
5) 精製水	64.8	

(実施例 3 1 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 1 4 を得る。

【0111】

実施例 3 2**乳液 1 5****実施例 3 2**

20

1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00	
2) プロピレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) 精製水	64.8	

(実施例 3 2 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 1 5 を得る 30

【0112】

比較例 1 4**乳液 1 6****比較例 1 4**

1) γ -トコフェロール	5.00	
2) プロピレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	40
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) 精製水	64.8	

(比較例 1 4 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液 1 6 を得る

【0113】

(結果)

実施例 3 1、3 2 において得られた乳液 1 4、1 5 は良好な使用感触を有し、良好な経時 50

安定性を示した。これに対し、比較例 14 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0114】

実施例 33

乳液 17

実施例 33

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) プロピレングリコール	10.0	10
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 33 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 17 を得る。

20

【0115】

実施例 34

乳液 18

実施例 34

1) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) プロピレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	30
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 34 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 18 を得る。

【0116】

実施例 35 乳液 19

40

実施例 35

1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00
2) プロピレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3.00
6) 精製水	61.8

10

(実施例 35 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 19 を得る。

【0117】

実施例 36**乳液 20****実施例 36**

1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩	5.00
2) プロピレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3.00
6) 精製水	61.8

20

(実施例 36 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 20 を得る。

【0118】

比較例 15**乳液 21****比較例 15**

1) γ -トコフェロール	5.00
2) プロピレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	3.00
6) 精製水	61.8

40

(比較例 15 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し乳液 21 を得る。

50

【0119】

(結果)

実施例 33～36 において得られた乳液 17～20 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 15 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0120】

実施例 37**乳液 22**

	実施例 37	10
1) γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

20

(実施例 37 の製造方法)

1) を 2)～4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 22 を得る。

【0121】

実施例 38**乳液 23****実施例 38**

		30
1) γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	2.00	
6) 精製水	61.8	

(実施例 38 の製造方法)

1) を 2)～4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 23 を得る。

40

【0122】

実施例 39**乳液 24**

- 1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩
- 2) 水素添加大豆リン脂質
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド
- 5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム
- 6) 精製水

実施例 39

5.00
10.0
0.20
20.0
2.00
61.8

10

(実施例 39 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 24 を得る。

【0123】

実施例 40**乳液 25**

- 1) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩
- 2) 水素添加大豆リン脂質
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド
- 5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム
- 6) 精製水

実施例 40

5.00
10.0
0.20
20.0
2.00
61.8

20

30

(実施例 40 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 25 を得る。

【0124】

比較例 16**乳液 26**

- 1) γ -トコフェロール
- 2) 水素添加大豆リン脂質
- 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
- 4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド
- 5) アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム
- 6) 精製水

比較例 16

5.00
10.0
0.20
20.0
2.00
61.8

40

50

(比較例16の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)を予め溶解した6)に添加し乳液26を得る。

【0125】

(結果)

実施例37~40において得られた乳液22~25は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例16において得られた乳液は、数日後に相分離が観察され、良好な経時安定性を得ることはできなかった。

【0126】

実施例41及び比較例17

皮膚浸透性評価

(方法) $\phi 8.5$ mmのプラスチックシャーレ内に、各々1)~3)を含有するダルベッコMEM培地を1mlずつ入れ、ナイロンメッシュ、レンズペーパーを順に敷く。その上に、ヘアレスマウス背部より摘出した皮膚を、表皮がレンズペーパーに接触するようにして置く。このとき真皮側は乾燥を防ぐためパラフィルムで覆う。

【0127】

1)未添加

2) γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩 0.50

3) γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩 0.50

37℃、4時間経過後に、皮膚をリン酸緩衝水溶液で洗浄しホモジナイズして皮膚内の γ -トコフェロール量を測定した。 γ -トコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0128】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: *Silodex* ODS Pak F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル=7/3 (0.02M 酢酸、0.02M酢酸ナトリウムを含有)

流速: 0.7ml

検出: 蛍光 $E \times 298$ nm $E m 325$ nm

【0129】

(結果)

1)検出限界以下

2) 20 nmol/g皮膚

3) 21 nmol/g皮膚

γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、 γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩で処理を行ったものは、皮膚内の γ -トコフェロール量が有意に増加していた。

【0130】

実施例42及び比較例18

ヒト表皮角化細胞による γ -トコフェロールへの変換

(方法) 市販の正常ヒト表皮角化細胞を添付の培地で培養し、集細胞して凍結融解法により破碎する。この細胞破碎液に、終濃度が1mMとなるように1)~3)を添加し37℃で2時間保持し、反応液中に遊離する γ -トコフェロール量を測定した。 γ -トコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0131】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: *Silodex* ODS Pak F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル=7/3 (0.02M 酢酸、0.02M酢酸ナト

10

20

30

40

50

リウムを含有)

流速: 0.7 ml

検出: 蛍光 EX 298 nm EM 325 nm

【0132】

1) 未添加

2) γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩

3) γ-トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩

【0133】

(結果)

1) 検出限界以下

2) 28.1 nmol/ml 細胞懸濁液

3) 30.3 nmol/ml 細胞懸濁液

γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、γ-トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩を添加した細胞破碎液中では、γ-トコフェロール量が有意に増加していた。

【0134】

実施例43及び比較例19

ヒト皮膚組織3次元モデルでの浸透性およびトコフェロールへの変換

ヒト皮膚組織3次元モデル (TESTSKINTM L&D-d, 東洋紡株式会社) の組織表面に下記1)~7)の被験物質1%をダルベッコPBS(-)に溶解または分散した溶液を40 μLのせて、37℃、5%CO₂存在下で6時間培養した。その後、被験物質溶液を吸引除去しサンプリングした。

サンプリングした皮膚モデルはダルベッコPBS(-)で洗浄し、被験物質をのせた組織表面をφ6 mmのパンチで打ち抜き、HEPES緩衝液 (pH 7.2) 中でホモジネートし、皮膚モデル中のα-トコフェロールおよびγ-トコフェロールの定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。皮膚モデル中のタンパク含量はLOWRY法によって定量分析した。

1) α-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩

2) α-トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩

3) α-トコフェロールグリシンエステル

4) γ-トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩

5) γ-トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩

6) γ-トコフェロールグリシンエステル

7) 酢酸α-トコフェロール

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: S&Wdex ODS Pak F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル = 7/3 (0.02 M 酢酸、0.02 M 酢酸ナトリウムを含有)

流速: 0.7 ml

検出: 蛍光 EX 298 nm EM 325 nm

各被験物質で処理したもののα-トコフェロール、γ-トコフェロール量は以下のとおりであった。

1) 2.8 nmol/ml タンパク (α-トコフェロール量)

2) 3.9 nmol/ml タンパク (α-トコフェロール量)

3) 1.2 nmol/ml タンパク (α-トコフェロール量)

4) 4.7 nmol/ml タンパク (γ-トコフェロール量)

5) 5.5 nmol/ml タンパク (γ-トコフェロール量)

6) 1.5 nmol/ml タンパク (γ-トコフェロール量)

7) 1.0 nmol/ml タンパク (α-トコフェロール量)

α -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、 α -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩、 γ -トコフェロールジメチルグリシンエステル塩酸塩、 γ -トコフェロールサルコシンエステル塩酸塩で処理を行ったものでは、組織内のトコフェロール量が有意に増加していた。

【0135】

【発明の効果】

本発明のN原子に置換基を有するトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤は、トコフェロールの溶解性、乳化性を改善し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへの変換が効率的に行われるため、皮膚外用剤、化粧品他幅広い分野に応用することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 39/06

A 6 1 P 9/00

// C 0 7 D 311/72

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 39/06

C 0 7 D 311/72

(72)発明者 加留部 善晴

福岡県福岡市城南区梅林一丁目6番20号

(72)発明者 松永 和久

福岡県福岡市東区馬出二丁目19番5-303号

(72)発明者 小林 静子

東京都練馬区富士見台2-26-9

Fターム(参考) 4C062 FF11

4C083 AC102 AC122 AC352 AC392 AC482 AD152 AD572 AD642 AD661 AD662

CC04 CC05 DD28 DD27 DD33 DD41 EE01 EE03 EE06 FF05

4C086 AA01 BA09 MA01 MA04 MA16 MA22 MA28 MA63 NA02 ZA36

ZB09 ZC37